



BASIC

D23 E13  
A18; ~~879~~ B03 C02  
ORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro

DUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
MENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>Chem A E1 Chem</p> <p>C07D 321/00, 313/00, 315/00, 267/00, 307/28, 207/20, C07C 45/67, C07B 37/10, C08G 61/08</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 98/47891</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 29. Oktober 1998 (29.10.98)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/01977</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 4. April 1998 (04.04.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 197 16 231.2 18. April 1997 (18.04.97) DE 197 20 798.7 16. Mai 1997 (16.05.97) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): STU- DIENGESELLSCHAFT KOHLE MBH (DE/DE); Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(73) Erfinder/Anmelder (nur für US): FÜRSTNER, Alois (DE/DE); Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim (DE). LEITNER, Walter (DE/DE); Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim (DE). KOCH, Daniel (DE/DE); Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim (DE). LANGEMANN, Klaus (DE/DE); Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim (DE). SIX, Christian (DE/DE); Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim (DE).</p> <p>(74) Anwälte: VON KREISLER, Alek usw.; Deichmannhaus am Hauptbahnhof, Bahnhofsvorplatz 1, D-50667 Köln (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</p>	
<p>(54) Title: SELECTIVE OLEFIN METATHESIS OF BIFUNCTIONAL OR POLYFUNCTIONAL SUBSTRATES IN COMPRESSED CARBON DIOXIDE AS REACTION MEDIUM</p> <p>(54) Bezeichnung: SELEKTIVE OLEFINMETATHESE VON BI- ODER POLYFUNKTIONELLEN SUBSTRATEN IN KOMPRIM- IERTEM KOHLENDIOXID ALS REAKTIONSMEDIUM</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Cyclic products are prepared by selective olefin metathesis of bifunctional or polyfunctional substrates in the presence of one or several homogeneous or heterogeneous metathesis catalysts in a reaction medium. The invention is characterised in that the substrates contain two or more functional groups in the form of substituted or non-substituted alkene or alkyne units and in that the reaction medium essentially consists of compressed carbon dioxide. Also disclosed is the preparation of cyclic or polymer products according to the disclosed process, the reaction temperature and total pressure being matched to ensure that the density of the reaction medium lies in a range <math>d = 0.2-1.5 \text{ g/cm}^3</math> and that the product distribution is essentially controlled by the reaction medium density.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die vorliegende Erfindung betrifft die Herstellung cyclischer Produkte durch selektive Olefinmetathese von bi- oder polyfunktionellen Substraten in Gegenwart von einem oder mehreren homogen oder heterogen vorliegenden Metathesekatalysatoren in einem Reaktionsmedium, dadurch gekennzeichnet, daß die Substrate zwei oder mehrere funktionelle Gruppen in Form von substituierten oder unsubstituierten Alken- oder Alkin-Einheiten enthalten und das Reaktionsmedium im wesentlichen aus komprimiertem Kohlendioxid besteht. Ferner betrifft die Erfindung die Herstellung cyclischer oder polymerer Produkte nach dem genannten Verfahren, wobei die Reaktionstemperatur und der Gesamtdruck so aufeinander abgestimmt sind, daß die Dichte des Reaktionsmediums im Bereich von <math>d = 0.2-1.5 \text{ g cm}^{-3}</math> liegt und die Produktverteilung im wesentlichen durch die Dichte des Reaktionsmediums gesteuert wird.</p>		

# LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SE	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Verinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Belgien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Burkina Faso	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Braziliens	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Verenigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Libanon	SG	Singapur		
EE	Estland						

**SELEKTIVE OLEFINMETATHESE VON BI- ODER  
POLYFUNKTIONELLEN SUBSTRATEN IN KOMPRIMIERTEM  
KOHLENDIOXID ALS REAKTIONSMEDIUM**

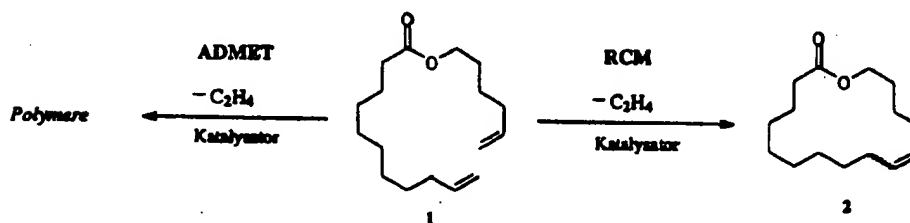
Die vorliegende Erfindung betrifft die Herstellung cyclischer Produkte durch selektive Olefinmetathese von bi- oder polyfunktionellen Substraten in Gegenwart von einem oder mehreren homogen oder heterogen vorliegenden Metathesekatalysatoren in einem Reaktionsmedium, dadurch gekennzeichnet, daß die Substrate zwei oder mehrere funktionelle Gruppen in Form von substituierten oder unsubstituierten Alken- oder Alkin-Einheiten enthalten und das Reaktionsmedium im wesentlichen aus komprimiertem Kohlendioxid besteht. Ferner betrifft die Erfindung die Herstellung cyclischer oder polymerer Produkte nach dem genannten Verfahren, wobei die Reaktionstemperatur und der Gesamtdruck so aufeinander abgestimmt sind, daß die Dichte des Reaktionsmediums im Bereich von  $d = 0.2 - 1.5 \text{ g cm}^{-3}$  liegt und die Produktverteilung im wesentlichen durch die Dichte des Reaktionsmediums gesteuert wird.

Unter Olefinmetathese versteht man die wechselseitige Umalkylierung von Alkenen. Reaktionen dieser Art werden in der Regel durch Metallverbindungen katalysiert (Übersicht: Ivin, K. J.; Mol, J. C. *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization*, Academic Press, New York, 1997) und finden Anwendungen in einer Vielzahl technisch bedeutender Prozesse. Dazu zählt unter anderem die Darstellung von Alkenen, beispielsweise im Shell-Higher-Olefin-Prozeß (Sherwood, M. *Chem. Ind. (London)* 1982, 994), im Phillips-Triolefin-Prozeß und in der Produktion von  $\alpha,\omega$ -Diolefinen (Banks, R. L. et al. *J. Mol. Catal.* 1982, 15, 21). Eine weitere Anwendung stellt die ringöffnende Oligomerisation bzw. Polymerisation von Cycloalkenen (ROMP, US Patent 4,567,244) dar, die z. B. zur Produktion von Vestenamer® (Dräxler, A. *Der Lichtbogen* 1986, 35, 24) oder

Norsorex (Ohm, R. F. *Chemtech* 1980, 198) genutzt wird. Weiters sind die Oligomerisation bzw. Polymerisation von acyclischen Dienen (ADMET, Lindmark-Hamberg, M. et al. *Macromolecules* 1987, 20, 2951), die Synthese von Carbo- und Heterocyclen unterschiedlicher Ringgrößen durch Ringschlußmetathese (RCM, WO-96/04289, Grubbs, R. H. et al. *Acc. Chem. Res.* 1995, 28, 446), gekreuzte Metathesen unterschiedlicher Alkene (Brümmer, O. et al. *Chem. Eur. J.* 1997, 3, 441), sowie Enin-Metathesen (Kinoshita, A. et al. *Synlett* 1994, 1020; Kim, S.-H. et al. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 1073) zu nennen. Diverse Carbo- oder Heterocyclen mit Ringgrößen von  $\geq 5$ , die mit Hilfe der RCM dargestellt worden sind, wurden bereits zur Synthese von natürlichen oder synthetischen Wirkstoffen, Geruchs- und Geschmacksstoffen, Pheromonen, Pharmaka, Kronenethern etc. genutzt (US Patentanmeldung 08/767.561 vom 16.12.1996, Studiengesellschaft Kohle mbH). Besondere Erwähnung finden soll die effiziente Synthese von Makrocyclen durch RCM (Fürstner, A. et al. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3942), die u. a. die Grundlage mehrerer Synthesen des Antitumorwirkstoffs Epothilon und seiner Analoga bildet (Bertino, P. et al. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 8000; Nicolaou, K. C. et al. *Angew. Chem.* 1996, 108, 2554; Yang, Z. et al. *Angew. Chem.* 1997, 109, 170; Schinzer, D. et al. *Angew. Chem.* 1997, 109, 543).

Die Herstellung cyclischer Verbindungen aus offenkettigen Substraten ist ein zentrales Problem der chemischen Synthese. Häufig werden Cyclisierungen ausgehend von bi- oder polyfunktionellen Vorstufen in einer intramolekularen Ringschlußreaktion durchgeführt. Die gewünschten Ringschlußreaktionen stehen dabei prinzipiell in Konkurrenz zur Polymerisation der Substrate (unter Polymeren verstehen wir in diesem Zusammenhang Produkte die durch Verknüpfung zweier oder mehrerer Substratmoleküle entstanden sind, insbesondere auch Dimere sowie Oligomere niedrigen Molekulargewichts). Diese generelle Problematik gilt auch für die Herstellung cyclischer Produkte mittels Olefinmetathesen. Führt man diese Reaktion mit bi- oder polyfunktionellen Substraten durch, bei denen die genannten

funktionellen Gruppen Alkene oder Alkine sind, so entstehen Gemische aus Cyclisierungsprodukt und Polymeren. In Schema 1 ist diese Konkurrenzsituation exemplarisch am Beispiel der Metathesereaktion des Diens 1 dargestellt.



**Schema 1:** Konkurrenz zwischen Cyclisierung und Polymerisation bei der Olefinmetathese von bi- oder polyfunktionellen Substraten am Beispiel von Dien 1.

Die Produktverteilung zwischen Polymer und Cyclisierungsprodukt hängt im einzelnen von der Struktur der Substrate, dem verwendeten Katalysator sowie den Reaktionsbedingungen ab. Die Bildung des Cyclisierungsprodukts wird dabei durch die Durchführung der Reaktion in einem organischen Lösungsmittel bei hoher Verdünnung begünstigt. Dies gilt insbesondere für die Darstellung mittlerer (8-11 Ringglieder) und großer ( $\geq 12$  Ringglieder) Ringe. Im allgemeinen werden für Olefinmetathesen Kohlenwasserstoffe (Hexan, Toluol, Xylol, Cumol etc.) oder chlorierte Kohlenwasserstoffe (Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Halogenbenzole etc.) als Lösungsmittel bevorzugt. Die zur Erreichung der notwendigen hohen Verdünnung erforderlichen großen Reaktionsvolumina bzw. aufwendigen Dosierverfahren limitieren die maximalen Raum-/Zeitausbeuten. Die Abtrennung der in hoher Verdünnung vorliegenden Produkte aus den Reaktionsgemischen erfordert ferner zeit- und energieaufwendige Trennoperationen wie z. B. Chromatographie, Rektifikation oder Destillation. Die thermische Belastung bei destillativen Trennungen kann die Qualität der erhaltenen Produkte beeinträchtigen und führt nicht selten zu einer irreversiblen Desaktivierung der verwendeten Katalysatoren. Bei der Synthese von physiologisch aktiven

Verbindungen stellen eventuell toxikologisch bedenkliche Lösungsmittelreste in besonderes Problem dar. Auch hinsichtlich der möglichen Umweltbelastung birgt die Verwendung großer Lösungsmittelmengen prozeßtechnische Nachteile. Daher sind Verfahren, die zu einer vollständigen oder teilweisen Vermeidung der genannten Lösungsmittel führen, von hoher technischer Relevanz.

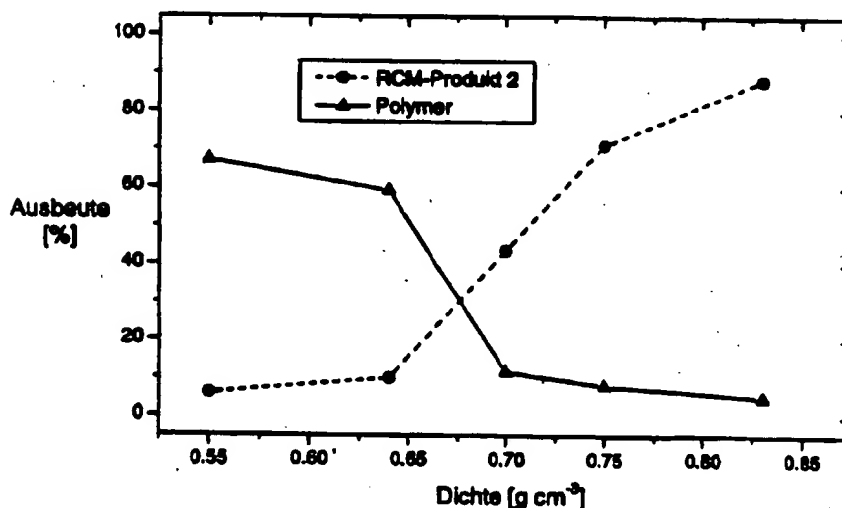
Kohlendioxid ist als umweltfreundliches Reaktionsmedium für metallkatalysierte Reaktionen vorgeschlagen worden [Übersichten: Jessop, P. G. et al. *Science* 1995, 269, 1065; Morgenstern, D. A. et al. in: *Green Chemistry* (Hrsg.: P. T. Anastas, T. C. Williamson) ACS Symp. Ser. 262, American Chemical Society, Washington DC, 1996, S. 132ff; Dinjus, E. et al. in: *Chemistry under Extreme or Non-Classical Conditions*, (Hrsg.: R. van Eldik, C. D. Hubbard), Wiley, New York, 1996, S. 219ff]. Metathesereaktionen in komprimiertem (gasförmigem, flüssigem oder überkritischem) Kohlendioxid werden in WO 96/32421 beschrieben, sind jedoch dort ausschließlich mit ringöffnenden Polymerisationsreaktionen (ROMP) cyclischer monofunktioneller Alkene als Substrate belegt. Wir beschreiben nun ein Verfahren zur Herstellung chemischer Produkte durch selektive Olefinmetathese von bi- oder polyfunktionellen Substraten in Gegenwart eines homogen oder heterogen vorliegenden Metathesekatalysators in einem Reaktionsmedium, dadurch gekennzeichnet, daß die Substrate zwei oder mehrere funktionelle Gruppen in Form von substituierten oder unsubstituierten Alken- oder Alkin-Einheiten enthalten und das Reaktionsmedium im wesentlichen aus komprimiertem (gasförmigem, flüssigem oder überkritischem) Kohlendioxid besteht. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung die Darstellung cyclischer Verbindungen mit Ringgrößen  $n \geq 5$  durch Ringschlußmetathese bi- oder polyfunktioneller Substrate. Überraschenderweise finden wir, daß sich dabei durch Variation der Dichte des Reaktionsmediums wahlweise cyclische oder polymere Produkte mit hoher Selektivität gewinnen lassen.

Mithilfe der vorliegenden Erfindung können Carbo- und Heterocyclen beliebiger Ringgröße  $n$  ( $n \geq 5$ ), einschließlich der mittleren ( $n=8-11$ ) und großen ( $n \geq 12$ ) Ringe dargestellt werden. Die bislang in solchen Reaktionen verwendeten, zum Teil physiologisch bedenklichen und umweltschädlichen Lösungsmittel (z. B. Aromaten bzw. chlorierte Kohlenwasserstoffe) werden damit ganz oder größtenteils durch ein ungiftiges, nicht brennbares, billiges und wiederverwendbares Reaktionsmedium ersetzt. Die Reaktionsführung in komprimiertem Kohlendioxid führt ferner dazu, daß Substituenten an den Substraten toleriert werden, die mit der Olefinmetathese in konventionellen Lösungsmitteln nicht kompatibel sind. Ferner wird die Aufarbeitung der Reaktionsgemische aufgrund der speziellen Lösungseigenschaften von komprimiertem Kohlendioxid erheblich vereinfacht, beispielsweise indem die Produkte ganz oder teilweise aus der Reaktionsmischung abgeschieden werden, oder indem sie durch Ausnutzung der extraktiven Eigenschaften von komprimiertem  $\text{CO}_2$  (K. Zosel, *Angew. Chem.* 1978, 90, 748) ganz oder teilweise vom Katalysator abgetrennt werden. Nach Abtrennung der Produkte sind die verbleibenden Katalysatoren zum Teil für Olefinmetathesen wiederverwendbar.

Die Reaktionstemperatur und der Gesamtdruck können bei der selektiven Olefinmetathese bi- oder polyfunktioneller Substrate in komprimiertem Kohlendioxid in weiten Bereichen frei gewählt werden, sind jedoch so aufeinander abgestimmt, daß die Dichte des Reaktionsmediums im Bereich von  $d = 0.2 - 1.5 \text{ g cm}^{-3}$  liegt. Bevorzugte Reaktionstemperaturen liegen im Bereich von 250 - 400 K, besonders bevorzugt im Bereich von 280 - 345 K. Bevorzugte Gesamtdrücke liegen im Bereich von 30 - 300 bar, besonders bevorzugt im Bereich von 50 - 220 bar. Die Ringschlußreaktion des bi- oder polyfunktionellen Substrats wird dabei durch Anwendung hoher Dichten begünstigt, während die Polymerisation im Bereich niedriger Dichten bevorzugt abläuft. Der jeweils optimale Dichtebereich ist dabei von der Struktur des Substrats und vom verwendeten Katalysator abhängig.

Die Ringschlureaktion erfolgt gemäß der vorliegenden Erfindung bevorzugt bei Dichten  $d = 0.4-1.5 \text{ g cm}^{-3}$ , besonders bevorzugt bei Dichten  $d = 0.6-1.5 \text{ g cm}^{-3}$ . Hohe Dichten werden insbesondere für die Darstellung mittlerer und großer Ringe bevorzugt (für das spezielle Beispiel der Metathese von Dien 1 zu Lacton 2 siehe Abbildung 1), während für die Darstellung von Ringen mit  $n=5-7$  die Wahl der Dichte weniger kritisch ist. Besonders bevorzugte Bedingungen für die Ringschlußreaktion sind aus den angefügten Beispielen ersichtlich, sollen die Anwendbarkeit der vorliegenden Erfindung jedoch in keiner Weise einschränken.

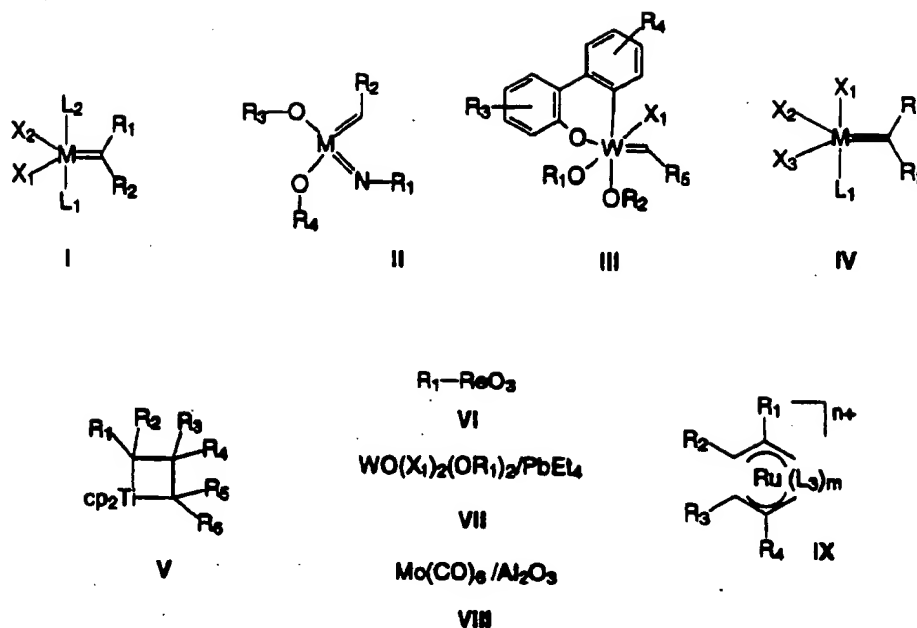
Im Gegensatz zur Cyclisierung erfolgt die Polymerisation durch Metathese eines bi- oder polyfunktionellen Substrats bevorzugt bei niedrigen Dichten  $d = 0.2-0.65 \text{ g cm}^{-3}$  des im wesentlichen aus komprimiertem Kohlendioxid bestehenden Reaktionsmediums. Wie für die RCM hängt der optimale Dichtebereich von Substrat und Katalysator ab. Für das spezielle Beispiel der Metathese unter Polymerisation des Diens 1 siehe Abbildung 1.





**Abbildung 1:** Selektive Olefinmetathese von 1 in komprimiertem Kohlendioxid bei verschiedenen Dichten des Reaktionsmediums.

Als Katalysatoren bzw. Katalysator-Vorstufen kommen in der vorliegenden Erfindung alle metatheseaktiven Metallverbindungen in Betracht, unabhängig davon ob sie im Reaktionsmedium homogen oder heterogen vorliegen, sofern sie nicht von komprimiertem Kohlendioxid inaktiviert werden. Die Katalysatoren können in isolierter Form eingesetzt oder in situ im Reaktionsmedium aus geeigneten Vorläufern erzeugt werden. Die eingesetzte Katalysatormenge ist nicht kritisch, wobei bevorzugte Katalysatormengen im Bereich von 0.01 - 10 mol% bezogen auf das eingesetzte Substrat liegen. Als bevorzugte Katalysatoren bzw. Katalysator-Vorstufen dienen Übergangsmetall-Carbene oder Übergangsmetallverbindungen, die unter den Reaktionsbedingungen Metall-Carbene bilden, oder Übergangsmetallsalze in Verbindung mit einem Alkylierungsmittel. Dazu zählen unter anderem Systeme der allgemeinen Typen I-IX (Literatur: Typ I (M = Ru, Os): WO 96/04289, 15.02.1996; Nguyen et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 3974; Nguyen et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 9858; Schwab, P. et al. *Angew. Chem.* 1995, 107, 2179; Schwab, P. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 100; Mohr, B. et al. *Organometallics* 1996, 15, 4317. Typ II (M = Mo, W): Schrock, R. R. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 3875; Fujimura, O. et al. *Organometallics* 1996, 15, 1865. Typ III: Quingnard, F. et al. *J. Mol. Catal.* 1986, 36, 13. Typ IV (M = Nb, Ta): Rocklage, S. M. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 1440; Wallace, K. C. et al. *Macromolecules* 1987, 20, 448. Typ V (cp = substituiertes oder unsubstituiertes Cyclopentadienyl): US 4,567,244, 28.01.1986. Typ VI: Herrmann, W. A. et al. *Angew. Chem.* 1991, 103, 1704. Typ VII: Nugent, W. A. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 8992. Typ VIII: Davie, E. S. *J. Catal.* 1972, 24, 272. Typ IX: Herrmann, W. A. et al. *Angew. Chem.* 1996, 108, 1169.)



$R_1$ - $R_6$  sind unabhängig voneinander wählbare Reste aus Wasserstoff,  $C_2$ - $C_{20}$  Alkenyl,  $C_2$ - $C_{20}$  Alkynyl,  $C_1$ - $C_{20}$  Alkyl, Aryl,  $C_1$ - $C_{20}$  Carboxylat,  $C_1$ - $C_{20}$  Alkoxy,  $C_2$ - $C_{20}$  Alkenyloxy,  $C_2$ - $C_{20}$  Alkynyloxy, Aryloxy,  $C_2$ - $C_{20}$  Alkoxycarbonyl,  $C_1$ - $C_{20}$  Alkylthio,  $C_1$ - $C_{20}$  Alkylsulfonyl oder  $C_1$ - $C_{20}$  Alkylsufinyl; jeweils wahlweise substituiert mit  $C_1$ - $C_{12}$  Alkyl,  $C_1$ - $C_{12}$  Perfluoralkyl, Halogen,  $C_1$ - $C_5$  Alkoxy, oder Aryl. Die Reste  $R_1$ - $R_{10}$  können in cyclischen Verbindungen miteinander verknüpft vorliegen.

$X_1$ - $X_3$  sind unabhängig voneinander wählbare anionische Liganden beliebiger Definition, insbesondere wählbar aus  $F^-$ ,  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$ ,  $CN^-$ ,  $SCN^-$ ,  $R_1O^-$ ,  $R_1R_2N^-$ ,  $(R_1-R_5)\text{-Allyl}^-$ ,  $(R_1-R_5)\text{-Cyclopentadienyl}^-$ , wobei die Reste  $R_1$ - $R_5$  die bereits genannte Definition erfüllen.

$L_1$ - $L_3$  sind unabhängig voneinander wählbare neutrale Liganden, insbesondere wählbar aus CO,  $CO_2$ ,  $R_1NCO$ ,  $R_1R_2C=CR_3R_4$ ,  $R_1C\equiv CR_2$ ,  $R_1R_2C=NR_3$ ,  $R_1C\equiv N$ ,  $R_1OR_2$ ,  $R_1SR_2$ ,  $NR_1R_2R_3$ ,  $PR_1R_2R_3$ ,  $AsR_1R_2R_3$ ,  $SbR_1R_2R_3$ , wobei die Reste  $R_1$ - $R_4$  die bereits genannte Definition erfüllen.

m, n sind ganze Zahlen zwischen 0 und 6.

Besonders bevorzugte Katalysatoren oder Katalysator-Vorstufen sind Carben-Komplexe des allgemeinen Typs I mit  $L_1$ - $L_2 = PR_1R_2R_3$ , wobei  $R_1$ - $R_3$  den oben genannten Definitionen entsprechen; speziell bevorzugte Reste  $R_1$ - $R_3$  sind dabei Aryl oder Alkyl, insbesondere sekundäre Alkyl oder Cycloalkylreste. Ebenso sind besonders bevorzugt Carbenkomplexe des allgemeinen Typs II mit  $R_1 = \text{Aryl}$  und  $R_2$ - $R_4 = C_1$ - $C_{20}$  Alkyl, jeweils wahlweise substituiert mit  $C_1$ - $C_{12}$  Alkyl,  $C_{12}$  Perfluoralkyl, Aryl, Halogen.

Reaktionen gemäß der vorliegenden Erfindung können auch in Gegenwart von einem oder mehreren Additiven durchgeführt werden, wodurch zum Beispiel eine leichtere Handhabung der Substrate oder Katalysatoren, oder eine Verbesserung der Lösungseigenschaften des Reaktionsmediums, oder eine Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit oder eine Verbesserung der Ausbeute resultieren kann. Solche Additiva können beispielsweise unabhängig gewählt werden aus: Wasser, Phosphorverbindungen, Amine, perfluorierte Verbindungen (siehe Patentanmeldung Studiengesellschaft Kohle m.b.H. DE 197 02 025.9, 23.1.97), Lewis-säure Verbindungen, Metallalkoxide, organische Lösungsmittel (z. B. Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethen, Benzol, Toluol, Xylol, Cumol, Hexan, Cyclohexan, Halogenbenzole, Tetrahydrofuran, *tert*-Butylmethylether, Diethylether,

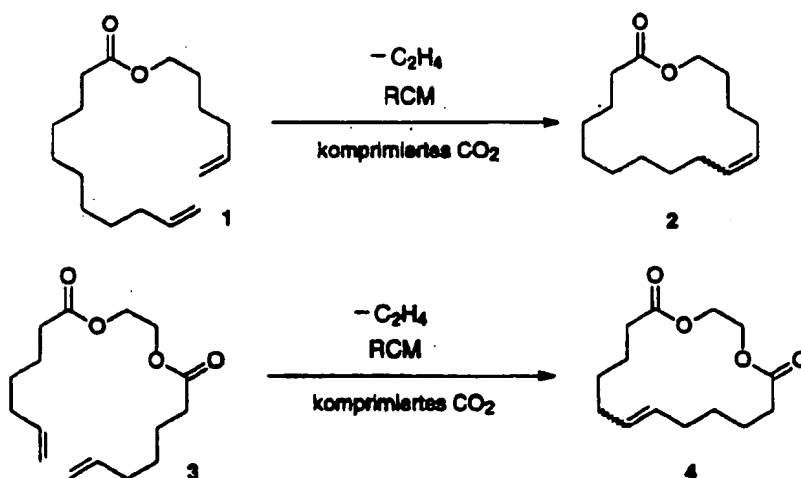
Dimethoxyethan, Dimethylformamid, Acetessigester, Aceton, Dimethylcarbonat, Alkohole).

Als bi- oder polyfunktionelle Substrate werden in der vorliegenden Erfindung alle chemischen Verbindungen bezeichnet, die zwei oder mehrere funktionelle Gruppen in Form von substituierten oder unsubstituierten Alken- oder Alkin-Einheiten enthalten, welche die Metathesereaktion erlauben. Die Substrate können entweder konformativ prä-organisiert oder aber vollkommen flexibel sein. Neben den genannten an der Reaktion teilnehmenden funktionellen Gruppen können die Substrate eine beliebige Anzahl weiterer, mit der Metathesereaktion kompatibler Gruppen oder Heteroatome enthalten. Dies umfaßt unter anderem verzweigte oder unverzweigte Alkylreste, aromatische oder nicht-aromatische carbocyclische Ringe, Carbonsäuren, Ester, Ether, Epoxide, Silylether, Thioether, Thioacetale, Anhydride, Imine, Silylenolether, Ammoniumsalze, Amide, Nitrile, Perfluoralkyl-Gruppen, *gem*-Dialkyl-Gruppen, Alkine, Alkene, Halogene, Alkohole, Ketone, Aldehyde, Carbamate, Carbonate, Urethane, Sulfonate, Sulfone, Sulfonamide, Nitro-Gruppen, Organosilan-Einheiten, Metallzentren, sauerstoff-, stickstoff-, schwefel-, phosphorhaltige Heterocyclen. Es können auch Mischungen von Substraten gemäß der vorliegenden Erfindung umgesetzt werden, wobei die Substrate dabei im Gemisch oder sequentiell dem Reaktionsmedium zugeführt werden können. Die Substrate können auch in trägergebundener Form vorliegen.

Insbesondere sind selektive Olefinmetathesen in komprimiertem Kohlendioxid auch mit bi- oder polyfunktionellen Substraten durchführbar, die eine oder mehrere primäre, sekundäre oder tertiäre basische Amin-Einheiten enthalten, welche in konventionellen Lösungsmitteln zur Desaktivierung der Metathesekatalysatoren führen können.

Durch selektive Olefinmetathese bi- oder polyfunktioneller Substrate in komprimiertem Kohlendioxid sind insbesondere makrocyclische Ester, Ether,

Amine und Ketone erhältlich, die z. B. als Geruchstoffe und Vorstufen davon Verwendung finden können. Die Anwendungsbreite beinhaltet unter anderem jene der RCM in organischen Lösungsmitteln (siehe u.a. US Patentanmeldung 08/767.561 vom 16.12.1996, Studiengesellschaft Kohle mbH). Dies umfaßt beispielsweise die makrocyclischen Ester 2 und 4 und Doppelbindungsisomere davon (z. B. aus Substraten 1 und 3), die selbst über einen ausgeprägt moschusartigen Geruch verfügen und durch Hydrierung in die bekannten Parfuminhaltsstoffe Pentadecanolid bzw. Arova 16® überführt werden.



Die Anwendungsbreite der selektive Olefinmetathese bi- oder polyfunktioneller Substrate in komprimiertem Kohlendioxid umfaßt ferner eine homologe Reihe substituierter oder unsubstituierter cyclischer Ketone mit Ringgrößen von 12-30, einschließlich von Zibeton, Muscon, Exalton® und Muscenon® (Übersicht: Ohloff, G. *Riechstoffe und Geruchssinn*, Springer, Berlin, 1990; Bauer K. et al., *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, VCH, Weinheim, 5th Ed., 1988, Vol. A11, 141). Der Antitumorwirkstoff Epothilon und seine Analoga lassen sich ebenfalls nach diesem Reaktionsprinzip darstellen (Bertinato, P. et al. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 8000; Nicolaou, K. C. et al. *Angew. Chem.* 1996, 108, 2554; Yang, Z. et al. *Angew. Chem.* 1997, 109, 170; Schinzer, D. et al. *Angew. Chem.* 1997, 109, 543).

Die durch selektive Olefinmetathese bi- oder polyfunktioneller Substrate in komprimiertem Kohlendioxid dargestellten Verbindungen werden beim Entspannen des Reaktors ganz oder teilweise vom Katalysator abgetrennt und lassen sich in geeigneten Vorlagen sammeln. Das bei der Isolierung der Produkte freiwerdende Kohlendioxid kann erneut zur Beschickung bzw. zum Spülen des Reaktors herangezogen werden. Ferner kann der auf diese Weise vom Produkt abgetrennte Katalysator für Metathesereaktionen wiederverwendet werden.

An selektive Olefinmetathesen bi- oder polyfunktioneller Substrate in komprimiertem Kohlendioxid können sich in integrierten Verfahren auch weitere Umsetzungen in komprimiertem Kohlendioxid wie z.B. Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung, Reduktion oder Oxidation zur weiteren Funktionalisierung der gewonnenen Produkte anschließen. Insbesondere lassen sich durch selektive Olefinmetathese und nachgeschaltete Hydrierung im komprimiertem Kohlendioxid als Reaktionsmedium gesättigte macrocyclische Moschusriechstoffe wie beispielsweise Exaltolid<sup>®</sup>, Arova 16<sup>®</sup> und Exalton<sup>®</sup> direkt aus geeigneten acyclischen ungesättigten Vorstufen in einem integrierten Verfahren gewinnen.

Durch selektive Olefinmetathese bi- oder polyfunktioneller Substrate in komprimiertem Kohlendioxid lassen sich ungesättigte Polymere wie z.B. polymere Kohlenwasserstoffe, Polyester, Polyamide, Polycarbonate, Polyurethane und dergleichen darstellen. Diese haben wirtschaftliche Bedeutung u.a. als Thermoplasten, Elastomere, Füllstoffe, Dämm-Materialien, Adsorber sowie in der Herstellung von optischen Bauteilen und als Zusatzstoffe in der Vulkanisation.

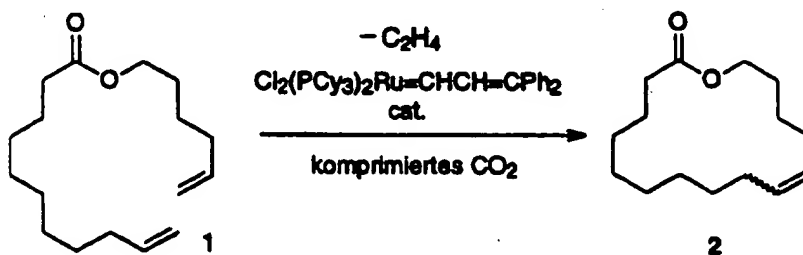
Die aus der Reaktionsmischung anfallenden Polymere können mit Hilfe gängiger Methoden weiter gereinigt und verarbeitet werden. Weitere Umsetzungen der Polymere wie Hydrierung oder Oxidation können ebenso wie bekannte Methoden zum Polymerprocessing in komprimiertem Kohlendioxid [Schmeder, H. in:

*Chemistry under Extreme or Non-Classical Conditions*, (Hrsg.: R. van Eldik, C. D. Hubbard), Wiley, New York, 1996, S. 280f] im Rahmen integrierter Prozesse Anwendung finden. Das beim Entspannen freiwerdende Kohlendioxid kann erneut komprimiert und als Reaktionsmedium eingesetzt werden.

Die im folgenden angeführten Beispiele beschreiben prototypische Metathesereaktionen in komprimiertem Kohlendioxid unter bevorzugten Bedingungen, sollen jedoch in keiner Weise den Umfang, die Anwendungsbreite oder Vorteile der vorliegenden Erfindung einschränken. Die Abkürzung Cy steht für Cyclohexyl (cyclo-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>), *d* für Dichte und cat. für Katalysator.

#### BEISPIEL 1

Darstellung von Oxacyclohexadec-11-en-2-on (2).



Das Dien 1 (180 mg) und *trans*-[Cl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ru=CHCH=CPh<sub>2</sub>] (7 mg) wurden unter Argon-Atmosphäre in einen Edelstahl-Hochdruckreaktor ( $V = 225 \text{ cm}^3$ ) eingebracht. Dieser wurde mit 170 g CO<sub>2</sub> mittels eines Kompressors befüllt ( $d = 0.76 \text{ g cm}^{-3}$ ) und das Reaktionsgemisch 72 h bei 313 K gerührt. Anschließend wurde das CO<sub>2</sub> über eine auf 233 K gekühlte Kühlfalle entspannt. Zur vollständigen Entfernung des Produkts aus dem Reaktor wurde noch zweimal mit je 170 g CO<sub>2</sub> gespült und wiederum über die gekühlte Kühlfalle entspannt. Nach Aufwärmen wurden aus der Kühlfalle 157 mg eines farblosen Öls erhalten, das laut GC-Analyse zu 71 % aus Verbindung 2 als Mischung der

Doppelbindungs-Isomere (cis:trans = 26:74) und zu 21 % aus unumgesetzten 1 bestand.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.45 - 5.28 (m, 2H), 4.18 - 4.07 (m, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 4H), 1.72 - 1.54 (m, 4H), 1.49 - 1.30 (m, 10H); IR (Film) 3000, 2928, 2856, 1736, 1461, 1385, 1346, 1252, 1234, 1168, 1152, 1113, 1085, 1024, 969, 719  $\text{cm}^{-1}$ .

## BEISPIEL 2

### Selektive Olefinmetathese von Alken (1) zur Darstellung von (2) oder von Polymeren bei verschiedenen Dichten der Reaktionsmischung

Das Dien 1 (180 mg) und *trans*- $[\text{Cl}_2(\text{PCy}_3)_2\text{Ru}=\text{CHCH}=\text{CPh}_2]$  (7 mg) wurden unter Argon-Atmosphäre in einen Edelstahl-Hochdruckreaktor ( $V = 225 \text{ cm}^3$ ) eingebracht. Dieser wurde mit der gewünschten Menge  $\text{CO}_2$  mittels eines Kompressors befüllt und das Reaktionsgemisch 72 h bei 313 K gerührt. Anschließend wurde das  $\text{CO}_2$  über eine auf 233 K gekühlte Kühlfalle entspannt und der Reaktor wurde mit Aceton gespült. Die vereinigten Fraktionen wurden zur Trockne eingedunstet und durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Essigester als Eluens wurden die niedrigmolekularen Bestandteile (unumgesetztes 1 und Cyclisierungsprodukt 2) von den Oligomeren abgetrennt. Die Anteile von 1 und 2 wurden mittels GC-Analyse bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt und in Abbildung 1 graphisch dargestellt.



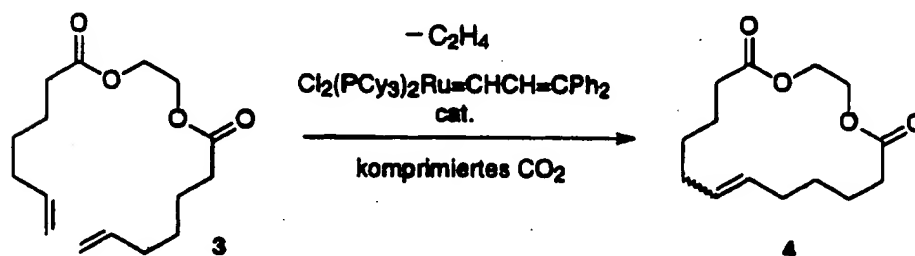
**Tabelle 1:** Selektiv Olefinmetathese von 1 in komprimiertem Kohlendioxid bei verschiedenen Dichten des Reaktionsmediums

Beispiel	CO <sub>2</sub> [g]	d [g cm <sup>-3</sup> ]	2 [%]	Polymer [%]	1a [%]
2a	186	0.83	88.3	5	9
2b	170	0.76	71.1	8	21
2c	157	0.70	43.5	12	44
2d	145	0.64	10	59	31
2e	124	0.55	6	67	27

<sup>a)</sup> nach Beendigung der Reaktion unumgesetztes Substrat.

### BEISPIEL 3

Darstellung von 1,4-Dioxacyclohexadec-10-en-5,16-dion (4) und Wiederverwendbarkeit des Katalysators



Der ungesättigte Ester 3 (180 mg) und *trans*-[Cl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ru=CHCH=CPh<sub>2</sub>] (14 mg) wurden unter Argon-Atmosphäre in einen Edelstahl-Hochdruckreaktor (V = 225 cm<sup>3</sup>) eingebracht. Mittels eines Kompressors wurde der Reaktor mit 140 g CO<sub>2</sub> befüllt (*d* = 0.62 g cm<sup>-3</sup>) und das entstehende Reaktionsgemisch 72 h bei 313 K gerührt. Das CO<sub>2</sub> wurde über eine auf 233 K gekühlte Kühlfalle entspannt.

Nach Aufwärmen wurden aus der Kühlfalle 160 mg eines farblosen Öls erhalten, das laut GC-Analyse zu 30.4 % aus Verbindung 4 bestand (Bsp. 4a).

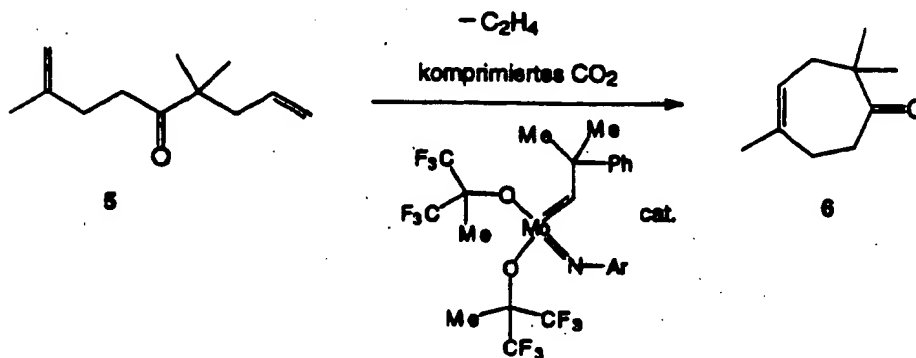
Der im Reaktor verbliebene Rückstand wurde erneut mit 3 (170 mg) und CO<sub>2</sub> (140 g) beladen ( $d = 0.62 \text{ g cm}^{-3}$ ) und 170 h bei 313 K gerührt. Nach Entspannen wie unter Bsp. 4a beschrieben wurden die Kühlfalle und der Reaktor mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gespült und die vereinigten Waschlösungen eingeeengt. Man erhielt 160 mg eines farblosen Öls, das laut GC zu 70.4 % aus 4 bestand. Das erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie gereinigt. Verbindung 4 fiel in Form farbloser Kristalle an.

Ausbeute: 102 mg (67 %)

Schmp 46 - 47°C; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.39 - 5.21 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.27 (s, 3H), 2.37 - 2.26 (m, 4H), 2.11 - 2.02 (m, 4H), 1.71 - 1.55 (m, 4H), 1.48 - 1.38 (m, 4H); IR (KBr) 2931, 2854, 1733, 1462, 1439, 1398, 1371, 1296, 1275, 1257, 1223, 1169, 1102, 1072, 1035, 965, 874 cm<sup>-1</sup>.

#### BEISPIEL 4

Darstellung von 2,2,5-Trimethylcyclo-4-heptonon (6).

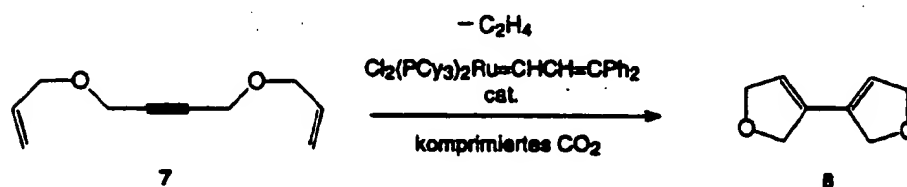


Das Dienon 5 (222 mg) und  $[\{(\text{CF}_3)_2\text{MeCO}\}_2\text{Mo}(\text{=CHMe}_2\text{Ph})(\text{=NC}_6\text{H}_3\text{-}i\text{-Pr}_2\text{-}2,6)]$  (46 mg) wurden unter Argon-Atmosphäre in einen Edelstahl-Hochdruckreaktor ( $V = 225 \text{ cm}^3$ ) eingebracht. Der Reaktor wurde mittels eines

Kompressors mit 170 g CO<sub>2</sub> befüllt ( $d = 0.76 \text{ g cm}^{-3}$ ) und das entstehende Reaktionsgemisch bei 313 K gerührt. Nach 72 h wurde das CO<sub>2</sub> über eine auf 233 K gekühlte Kühlfalle entspannt. Der Reaktor und die Kühlfalle wurden mit Aceton gespült, die vereinigten Waschlösungen eingeeengt und der verbleibende Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan/Essigester 12:1) gereinigt. Das Produkt 6 (117 mg, 62 %) und umumgesetztes 5 (56 mg, 25 mg) wurden als farblose Öle erhalten.

#### BEISPIEL 5

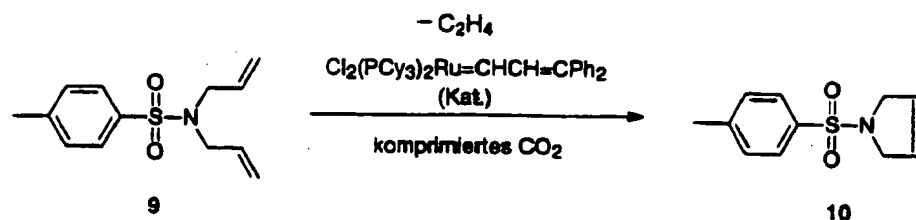
Darstellung von 3,3'-Bis-2,5-Dihydrofuranyl (8).



Der ungesättigte Ester 7 (187 mg) und *trans*-[Cl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ru=CHCH=CPh<sub>2</sub>] (19 mg) wurden unter Argon-Atmosphäre in einen Edelstahl-Hochdruckreaktor ( $V = 225 \text{ cm}^3$ ) eingebracht. Dieser wurde mit 169 g CO<sub>2</sub> mittels eines Kompressors befüllt ( $d = 0.75 \text{ g cm}^{-3}$ ) und das Reaktionsgemisch 48 h bei 313 K gerührt. Anschließend wurde das CO<sub>2</sub> über eine auf 233 K gekühlte Kühlfalle entspannt und der Reaktor wurde mit Aceton gespült. Die vereinigten Fraktionen wurden zur Trockne eingeeengt und nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Essigester (10:1) wurde reines 8 (97 mg, 62 %) als farbloser Feststoff erhalten.

## BEISPIEL 6

Darstellung von 1-(Toluene-4-sulfonyl)-2,5-dihydro-1H-pyrrol (10).



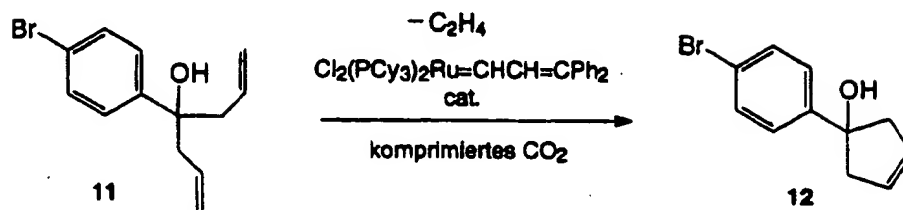
Das Dien 9 (219 mg) und *trans*-[Cl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ru=CHCH=CPh<sub>2</sub>] (8 mg) wurden unter Argon-Atmosphäre in einen Edelstahl-Hochdruckreaktor (V = 225 cm<sup>3</sup>) eingebracht. Der Reaktor wurde mittels eines Kompressors mit 170 g CO<sub>2</sub> befüllt (*d* = 0.76 g cm<sup>-3</sup>) und das entstehende Reaktionsgemisch bei 313 K gerührt. Nach 24 h wurde das CO<sub>2</sub> über eine auf 233 K gekühlte Kühlfalle entspannt. Der Reaktor und die Kühlfalle wurden mit Aceton gespült, die vereinigten Waschlösungen eingeeengt und der verbleibende Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Das Produkt 10 wurde in Form farbloser Kristalle erhalten.

**Ausbeute:** 175 mg (93 %)

Schmp. 123 - 124°C; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (d, 2H, J = 8.3), 7.32 (d, 2H, J = 8.0), 5.67 (t, 2H, J = 4.6), 4.12 (t, 4H, J = 4.5), 2.43 (s, 3H); IR (Film) 3049, 2910, 2854, 1595, 1493, 1476, 1337, 1306, 1162, 1112, 1071, 1018, 1002, 948, 820, 710, 667, 601, 564 cm<sup>-1</sup>.

## BEISPIEL 7

## Darstellung von 1-(4-Bromphenyl)-cyclopent-3-enol (12).



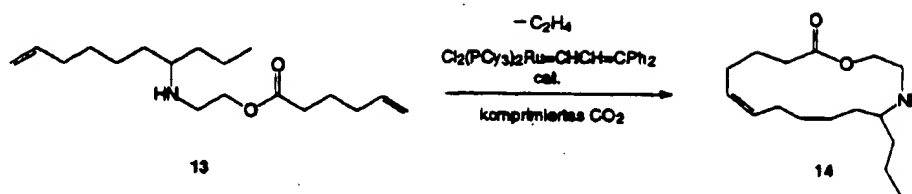
Das Hydroxy-Dien 11 (345 mg) und *trans*-[Cl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ru=CHCH=CPh<sub>2</sub>] (9 mg) wurden unter Argon-Atmosphäre in einen Edelstahl-Hochdruckreaktor (V = 225 cm<sup>3</sup>) eingebracht. Mittels eines Kompressors wurde der Reaktor mit 177 g CO<sub>2</sub> befüllt (d = 0.79 g cm<sup>-3</sup>) und das entstehende Reaktionsgemisch 18 h bei 313 K gerührt. Das CO<sub>2</sub> wurde über drei auf 233 K gekühlte Kühlfallen entspannt, und der Reaktor noch zweimal mit je 170 g CO<sub>2</sub> nachgespült. Nach Aufwärmen wurden aus den Kühlfallen 87 mg eines farblosen Feststoffs erhalten. Aus dem im Reaktor verbliebenen Rückstand konnten mittels Aceton weitere 134 mg Rohprodukt der gleichen Zusammensetzung isoliert werden. Säulenchromatographische Reinigung der vereinigten Fraktionen ergab 12 als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 99 mg (32 %)

Schmp 77 - 78°C; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50 - 7.34 (m, 4H), 5.85-5.76 (m, 2H), 2.89 (d, 2H, J = 16.0 Hz), 2.71 (d, 2H, J = 16.0 Hz), 2.15 (s, 1H); IR (KBr) 3331, 3059, 2911, 2846, 1904, 1658, 1614, 1589, 1483, 1426, 1399, 1332, 1306, 1270, 1159, 1073, 1010, 977, 876, 826, 777, 702, 668, 542 cm<sup>-1</sup>.

## BEISPIEL 8

## Darstellung von Epilachnen (14).



Das Aminodien 13 (52 mg, gelöst in 0.5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) und *trans*- $[\text{Cl}_2(\text{PCy}_3)_2\text{Ru}=\text{CHCH}=\text{CPh}_2]$  (7 mg) wurden unter Argon-Atmosphäre in einen Edelstahl-Hochdruckreaktor ( $V = 225 \text{ cm}^3$ ) eingebracht. Mittels eines Kompressors wurde der Reaktor mit 172 g  $\text{CO}_2$  ( $d = 0.76 \text{ g cm}^{-3}$ ) befüllt und das entstehende Reaktionsgemisch 72 h bei 313 K gerührt. Das  $\text{CO}_2$  wurde über eine auf 233 K gekühlte Kühlfallen entspannt, und der Reaktor mit  $\text{Et}_2\text{O}$  nachgespült. Säulenchromatographische Reinigung (Aluminiumoxid, Hexan/Essigsester 1:1) der vereinigten Fraktionen ergab 44 mg eines schwach gelblichen Öls, das laut GC-Analyse zu 74 % aus 14 als Mischung der Doppelbindungs-Isomeren (*cis:trans* = 30:70) und zu 22 % aus unumgesetzten 13 bestand.

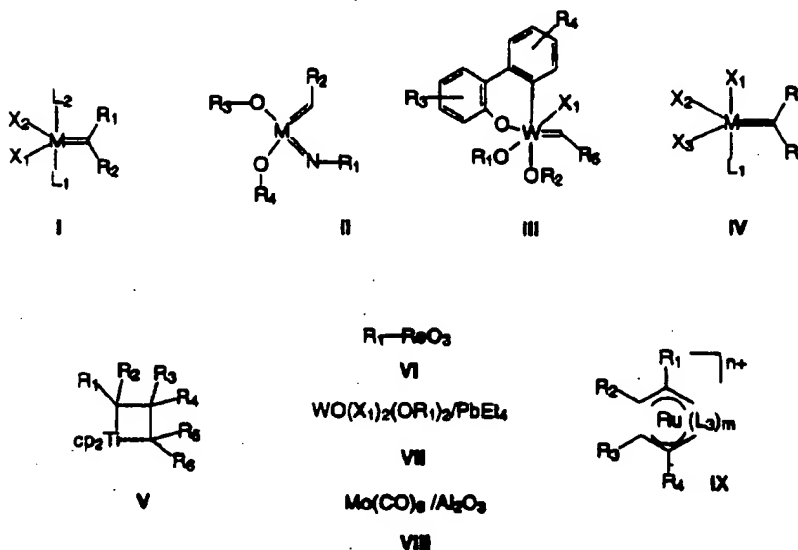
## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung cyclischer Produkte durch selektive Olefinmetathese von bi- oder polyfunktionellen Substraten in Gegenwart von einem oder mehreren homogen oder heterogen vorliegenden Metathesekatalysatoren in einem Reaktionsmedium, dadurch gekennzeichnet, daß die Substrate zwei oder mehrere funktionelle Gruppen in Form von substituierten oder unsubstituierten Alken- oder Alkin-Einheiten enthalten und das Reaktionsmedium im wesentlichen aus komprimiertem Kohlendioxid besteht.
2. Verfahren zur Herstellung cyclischer oder polymerer Produkte durch selektive Olefinmetathese von bi- oder polyfunktionellen Substraten in Gegenwart eines homogen oder heterogen vorliegenden Metathesekatalysators in einem Reaktionsmedium, dadurch gekennzeichnet, daß die Substrate zwei oder mehrere funktionelle Gruppen in Form von substituierten oder unsubstituierten Alken- oder Alkin-Einheiten enthalten und das Reaktionsmedium im wesentlichen aus komprimiertem Kohlendioxid besteht, wobei die Produktverteilung im wesentlichen durch die Dichte des Reaktionsmediums gesteuert wird.
3. Verfahren zur Herstellung cyclischer Produkte nach Anspruch 1-2, wobei die Reaktionstemperatur und der Gesamtdruck so aufeinander abgestimmt sind, daß die Dichte des Reaktionsmediums im Bereich von  $d = 0.2 - 1.5 \text{ g cm}^{-3}$ , bevorzugt im Bereich von  $d = 0.4 - 1.5 \text{ g cm}^{-3}$ , besonders bevorzugt im Bereich von  $d = 0.6 - 1.5 \text{ g cm}^{-3}$  liegt.
4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei die Produkte carbo- oder heterocyclische Verbindungen mit Ringgrößen von  $\geq 5$  darstellen.

5. Verfahren nach Anspruch 4, wobei die Produkte carbo- oder heterocyclische Verbindungen mit Ringgrößen von 8-11 darstellen.
6. Verfahren nach Anspruch 4, wobei die Produkte makrocyclische Verbindungen mit Ringgrößen von  $\geq 12$  darstellen, insbesondere von Pentadecanolid und homologen Verbindungen, Arova 16 und homologen Verbindungen, Zibeton und homologen Verbindungen, Muscon und homologen Verbindungen, Exalton und homologen Verbindungen, Muscenon und homologen Verbindungen, Epothilon und homologen Verbindungen.
7. Verfahren zur Herstellung polymere Produkte nach Anspruch 2, wobei die Reaktionstemperatur und der Gesamtdruck so aufeinander abgestimmt sind, daß die Dichte des Reaktionsmediums im Bereich von  $d = 0.2 - 1.5 \text{ g cm}^{-3}$ , bevorzugt im Bereich von  $d = 0.2 - 0.65 \text{ g cm}^{-3}$ .
8. Verfahren nach Anspruch 7, wobei die Produkte Polymere sind, die durch Verknüpfung zweier oder mehrerer Substratmoleküle entstanden sind, einschließlich von Homopolymeren, Copolymeren und Block-Copolymeren.
9. Verfahren nach Anspruch 1-8, wobei als Katalysatoren oder Katalysator-Vorstufen metatheseaktiven Metallverbindungen verwendet werden, die nicht von komprimiertem Kohlendioxid inaktiviert werden.
10. Verfahren nach Anspruch 9, wobei als Katalysatoren oder Katalysator-Vorstufen Übergangsmetall-Carbene oder Übergangsmetallverbindungen, die unter den Reaktionsbedingungen Metall-Carbene bilden, oder Übergangsmetallsalze in Verbindung mit einem Alkylierungsmittel verwendet werden.



11. Verfahren nach Anspruch 10, wobei als Katalysatoren oder Katalysator-Vorstufen Verbindungen der allgemeinen Typen I-IX verwendet werden;



R<sub>1</sub>-R<sub>6</sub> sind unabhängig voneinander wählbare Reste aus Wasserstoff, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> Alkynyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> Alkyl, Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> Carboxylat, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> Alkoxy, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> Alkenyloxy, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> Alkinyloxy, Aryloxy, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> Alkoxy-carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> Alkylsulfonyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> Alkylsulfinyl; jeweils wahlweise substituiert mit C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> Perfluoralkyl, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> Alkoxy, oder Aryl; die Reste R<sub>1</sub>-R<sub>10</sub> können in cyclischen Verbindungen miteinander verknüpft vorliegen;

X<sub>1</sub>-X<sub>3</sub> sind unabhängig voneinander wählbare anionische Liganden beliebiger Definition, insbesondere wählbar aus F<sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, CN<sup>-</sup>, SCN<sup>-</sup>, R<sub>1</sub>O<sup>-</sup>, R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>N<sup>-</sup>, (R<sub>1</sub>-R<sub>5</sub>)-allyl<sup>-</sup>, (R<sub>1</sub>-R<sub>5</sub>)-Cyclopentadienyl<sup>-</sup>, wobei die Reste R<sub>1</sub>-R<sub>5</sub> die bereits genannte Definition erfüllen;

$L_1$ - $L_3$  sind unabhängig voneinander wählbare neutrale Liganden, insbesondere wählbar aus CO,  $\text{CO}_2$ ,  $\text{R}_1\text{NCO}$ ,  $\text{R}_1\text{R}_2\text{C}=\text{CR}_3\text{R}_4$ ,  $\text{R}_1\text{C}\equiv\text{CR}_2$ ,  $\text{R}_1\text{R}_2\text{C}=\text{NR}_3$ ,  $\text{R}_1\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $\text{R}_1\text{OR}_2$ ,  $\text{R}_1\text{SR}_2$ ,  $\text{NR}_1\text{R}_2\text{R}_3$ ,  $\text{PR}_1\text{R}_2\text{R}_3$ ,  $\text{AsR}_1\text{R}_2\text{R}_3$ ,  $\text{SbR}_1\text{R}_2\text{R}_3$ ;

$n$  sind ganze Zahlen zwischen 0 und 6;

12. Verfahren nach Anspruch 11, wobei als Katalysatoren oder Katalysator-Vorstufen Carben-Komplexe des allgemeinen Typs I mit  $L_1$ - $L_2 = \text{PR}_1\text{R}_2\text{R}_3$  verwendet werden, in denen  $\text{R}_1$ - $\text{R}_3$  den oben genannten Definitionen entsprechen; bevorzugte Reste  $\text{R}_1$ - $\text{R}_3$  sind dabei Aryl oder Alkyl, insbesondere sekundäre Alkyl oder Cycloalkylreste; ebenso sind bevorzugt Carbenkomplexe des allgemeinen Typs II mit  $\text{R}_1 = \text{Aryl}$  und  $\text{R}_2$ - $\text{R}_4 = \text{C}_1$ - $\text{C}_{20}$  Alkyl, jeweils wahlweise substituiert mit  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$  Alkyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$  Perfluoralkyl, Aryl, Halogen.
13. Verfahren nach Anspruch 1-12, wobei die bi- oder polyfunktionellen Substrate konformativ prä-organisiert oder vollkommen flexibel sind.
14. Verfahren nach Anspruch 1-13, wobei die bi- oder polyfunktionellen Substrate neben den an der Reaktion teilnehmenden funktionellen Gruppen eine beliebige Anzahl weiterer, mit der Metathesereaktion kompatibler Gruppen oder Heteroatome enthalten.
15. Verfahren nach Anspruch 14, wobei die genannten Gruppen oder Heteroatome unabhängig gewählt werden aus: verzweigte oder unverzweigte Alkylreste, aromatische oder nicht-aromatische carbocyclische Ringe, Carbonsäuren, Ester, Ether, Epoxide, Silylether, Thioether, Thi acetale, Anhydride, Imine, Silylenolether, Ammoniumsalze, Amide,

Nitrile, Perfluoralkyl-Gruppen, *gem*-Dialkyl-Gruppen, Alkine, Alkene, Halogene, Alkohole, Ketone, Aldehyde, Carbamate, Carbonate, Urethane, Sulfonate, Sulfone, Sulfonamide, Nitro-Gruppen, Organosilan-Einheiten, Metallzentren, sauerstoff-, stickstoff-, schwefel-, phosphorhaltige Heterocyclen.

16. Verfahren nach Anspruch 1-15, wobei die bi- oder polyfunktionellen Substraten eine oder mehrere primäre, sekundäre oder tertiäre basische Amin-Einheiten enthalten.
17. Verfahren nach Anspruch 1-16, wobei Mischungen der genannten Substrate umgesetzt werden, die als Gemisch oder sequentiell dem Reaktionsmedium zugeführt werden.
18. Verfahren nach Anspruch 1-17, wobei die genannten Substrate ganz oder teilweise in trägergebundener Form vorliegen.
19. Verfahren nach Anspruch 1-18, wobei die Produkte in einem integrierten Verfahren einer nachfolgenden Reaktion im komprimierten Kohlendioxid unterworfen werden.
20. Verfahren nach Anspruch 1-19, wobei das Reaktionsmedium zusätzlich ein oder mehrere Additiva enthält, die unabhängig gewählt werden aus: Wasser, Phosphorverbindungen, Amine, perfluorierte Verbindungen, Lewis-acide Verbindungen, Metallalkoxide, organische Lösungsmitteln (insbesondere Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethen, Benzol, Toluol, Xylol, Cumol, Hexan, Cyclohexan, Halogenbenzole, Tetrahydrofuran, *tert*-Butylmethylether, Diethylether, Dimethoxyethan, Dimethylformamid, Acetessigester, Aceton, Dimethylcarbonat, Alkohole).

21. Verfahren nach Anspruch 1-20, wobei die Produkte unter Nutzung der spezifischen Lösungseigenschaften von komprimiertem Kohlendioxid isoliert werden.
22. Verfahren nach Anspruch 1-21, wobei die nach Abtrennen der chemischen Produkte verbleibenden metallhaltigen Rückstände erneut als Katalysatoren für Olefinmetathesen Anwendung findet.
23. Verfahren nach Anspruch 1-22, wobei das verwendete Kohlendioxid recycelt wird.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 98/01977

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D321/00 C07D313/00 C07D315/00 C07D267/00 C07D307/28  
C07D207/20 C07C45/67 C07B37/10 C08G61/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D C07C C07B C08G

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 96 32421 A (THE UNIVERSITY OF NORTH CAROLINA) 17 October 1996 see page 1 - page 13; claims 1-6; example 26	1,2,9, 21-23
Y	V.DRAGUTAN ET AL.: "OLEFIN METATHESIS AND RING OPENING POLYMERISATION OF CYCLO-OLEFINS." 1985, J.WILEY, NEW YORK XP002077145 see page 68, paragraph 2.2.4.1. - page 75 -/-	1,2,9, 21-23

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*S\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 September 1998

Date of mailing of the international search report

23/09/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 spe nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Patent Application No.

PCT/EP 98/01977

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	P. BERTINATO ET AL.: "STUDIES TOWARD A SYNTHESIS OF EPOTHILONE A:" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 61, 1996, pages 8000-8001, XP002077143 EASTON US cited in the application see page 8001, paragraph SCH.4	1,2,9, 21-23
A		10-12
Y	A. FÜRSTNER ET AL.: "CONFORMATIONALLY UNBIASED MACROCYCLISATION REACTIONS BY RING CLOSING METATHESIS." JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 61, 1996, pages 3942-3943, XP002077144 EASTON US cited in the application see page 3942 - page 3943	1,2,9, 21-23
Y	K.C. NICOLAOU ET AL.: "AN APPROACH TO EPOTHILONES BASED ON OLEFIN METATHESIS." ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION., vol. 35, no. 20, 1996, pages 2399-2401, XP002064440 WEINHEIM DE cited in the application see page 2399 - page 2400	1,2,9, 21-23
A	WO 91 14665 A (HOECHST) 3 October 1991 see page 1 - page 11	1,2,9-12

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Appl. No.

PCT/EP 98/01977

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9632421 A	17-10-1996	NONE	
WO 9114665 A	03-10-1991	DE 4009910 A	02-10-1991
		CA 2079211 A	29-09-1991
		DE 59105881 D	03-08-1995
		EP 0522067 A	13-01-1993
		JP 7076184 B	16-08-1995
		US 5342985 A	30-08-1994

**PCT/EP 98/01977**

Forming PGTABA/10 (Class 20 Jan 1982)



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Joneses Adresszeichen

PCT/EP 98/01977

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beiz. Anspruch Nr.
Y	P.BERTINATO ET AL.: "STUDIES TOWARD A SYNTHESIS OF EPOTHILONE A:" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., Bd. 61, 1996, Seiten 8000-8001, XP002077143 EASTON US in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 8001, Absatz SCH.4	1,2,9, 21-23
A		10-12
Y	A.FÜRSTNER ET AL.: "CONFORMATIONALLY UNBIASED MACROCYCLISATION REACTIONS BY RING CLOSING METATHESIS." JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., Bd. 61, 1996, Seiten 3942-3943, XP002077144 EASTON US in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 3942 - Seite 3943	1,2,9, 21-23
Y	K.C. NICOLAOU ET AL.: "AN APPROCH TO EPOTHILONES BASED ON OLEFIN METATHESIS." ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION., Bd. 35, Nr. 20, 1996, Seiten 2399-2401, XP002064440 WEINHEIM DE in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 2399 - Seite 2400	1,2,9, 21-23
A	WO 91 14665 A (HOECHST) 3. Oktober 1991 siehe Seite 1 - Seite 11	1,2,9-12

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungszeichen

PCT/EP 98/01977

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9632421 A	17-10-1996	KEINE	
WO 9114665 A	03-10-1991	DE 4009910 A	02-10-1991
		CA 2079211 A	29-09-1991
		DE 59105881 D	03-08-1995
		EP 0522067 A	13-01-1993
		JP 7076184 B	16-08-1995
		US 5342985 A	30-08-1994



A method for altering the substrate specificity of an enzyme comprises: (a) introducing DNA containing a copy of the enzyme-encoding gene into E. coli XL1 Red; (b) incubating the transformants to generate mutations in the gene; (c) reintroducing the mutated DNA into a microorganism (especially not exhibiting inhibiting activity e.g. a microorganism that does not express the enzyme endogenously); (d) incubating the microorganism on or in at least one selection medium containing at least one substrate that allows altered substrate specificity to be detected and which optionally contains other indicator substances; and (e) selecting colonies that exhibit an alteration in substrate specificity.

USE - For producing enzymes having 'regio-, chemo- and/or stereoselective' activity, especially *Pseudomonas fluorescens* esterase (PFE) mutants capable of stereoselectively hydrolysing or synthesising optically active 5-benzyloxy-3-hydroxy-4,4-dimethylpentanoate esters for use in the synthesis of the macrolide antibiotic epothilone A.

ADVANTAGE - The method can produce new enzyme activities, rather than merely enhancing a preexisting activity.

Dwg.0/2

---

L46 ANSWER 2 OF 2 WPIDS COPYRIGHT 1999 DERWENT INFORMATION LTD

AN 1998-583597 [49] WPIDS

CR 98-558418 [48]

TI Preparation of cyclic or polymeric compounds by selective olefin metathesis of poly unsaturated substrate - using compressed carbon dioxide reaction medium of controlled density to give specific cyclic or polymeric products.

PA (STUD) STUDIENGESELLSCHAFT KOHLE MBH

PI WO 9847891 A1 981029 (9849)\* DE 34 pp C07D321-00

RW: AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE

W: CA JP US

DE 19720798 A1 981119 (9901) C07B037-10

PRAI DE 97-19720798 970516; DE 97-19716231 970418

DC A12 A28 B03 C02 D23 E13 E19

AB WO 9847891 A UPAB: 19981217

Preparation of cyclic products (I) involves selective olefin metathesis of bi- or polyfunctional substrates (II), containing two or more functional groups in the form of optionally substituted alkene or alkyne units, in presence of a homogeneous or heterogeneous metathesis catalyst (III), in a reaction medium consisting of compressed carbon dioxide (CO<sub>2</sub>).

USE - Cyclic (I) are especially macrocyclic esters, ethers, amines and ketones useful as perfumes or their precursors, e.g. musk perfumes or compounds which can be hydrogenated in an integrated process to give further musk perfumes. Other specific products are the antitumour agent epothilone and its analogues. More generally carbocyclic or heterocyclic (I) may include e.g. natural or synthetic active agents, perfumes, aromas, pheromones, pharmaceuticals and crown ethers. Polymeric (I) include e.g. unsaturated polymeric hydrocarbons, polyesters, polyamides, polycarbonates and polyurethanes, useful e.g. as thermoplastics, elastomers, fillers, sealants or adsorbents, in the preparation of optical components or as vulcanisation additives.

ADVANTAGE - Variation of the density of the reaction medium allows (I) to be prepared with high selectivity. Compressed CO<sub>2</sub> is a non-toxic, non-flammable, inexpensive, reusable and environmentally friendly reaction medium. The process can be applied to substrates (II) containing substituents which are not compatible with metathesis in conventional solvents. Work-up, recovery of (I) and recycling of (III) are facilitated.

Dwg.0/5

residue which cyclises after cleavage of G; R = H, Me, OMe, COOH, CN, COOMe, OH, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br, sulphonyl, sulphonamide or (1-4C alkyl)-sulphonamide; p = 0 or 1; n = integer; X = O, NH, methyleneoxy, methyleneamino or methyl ne-(1-4C) alkylamino; Y = O or NH; and A = biologically active agent bonded via a hydroxy, amino or imino group.

USE - (I) are prodrugs of a wide range of pharmaceutical active agents and the preparations are typically used for treating acute immune reactions (e.g. sepsis, allergies or graft-versus-host and host-versus-graft reactions), autoimmune disease (e.g. rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and multiple sclerosis), inflammatory disease (e.g. psoriasis, atopic dermatitis, urticaria, rhinitis and uveitis), liver fibrosis, cystic fibrosis, colitis and cancer diseases (e.g. lung, ovarian, stomach, lymph node, breast, pancreatic, prostate and skin cancer, leukaemia, sarcoma, Kaposi's sarcoma, meningioma and brain tumours) (all claimed). (I) may be administered orally (e.g. as capsules or tablets), rectally, transdermally or parenterally (e.g. as solutions for i.v. injection) in a daily dosage of 1-1000 (preferably 5-500) mg/kg.

ADVANTAGE - (I) are better tolerated in vivo than the parent drugs, and in some cases have increased activity.

Dwg.0/0

Title Terms: COMPOSITION; COMPRISE; GLYCOSYLATED; DRUG; DERIVATIVE; DOXORUBICIN; OPTION; DI; VALENCE; ION; TREAT; ACUTE; IMMUNE; REACT; AUTO; IMMUNE; INFLAMMATION; DISEASE; LIVER; CYST; FIBROSIS; COLITIS; VARIOUS; CANCER

Derwent Class: B03; B04

International Patent Class (Main): A61K-031/70; A61K-047/48

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B02-D; B02-Z; B07-A02B; B10-A07; B10-E04; B14-A01; B14-C09B; B14-G02A; B14-G02D; B14-H01; B14-J05A; B14-K01; B14-N04; B14-N12; B14-N17C

Chemical Fragment Codes (M2):

\*01\* F012 F013 F014 F015 F016 F019 F123 F199 G015 G020 G022 G035 G038

Ellipsed...

R01616-T; R00031-K; R00031-M; R00031-Q; R00031-T; R00032-K; R00032-M; R00032-Q; R00032-T

Generic Compound Numbers: 9851-KB401-K; 9851-KB401-M; 9851-KB401-T

9/19/3

DIALOG(R)File 351:DERWENT WPI

(c)1999 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

012166685

WPI Acc No: 98-583597/199849

Related WPI Acc No: 98-558418

XRAM Acc No: C98-174646

**Preparation of cyclic or polymeric compounds by selective olefin metathesis of polyunsaturated substrate - using compressed carbon dioxide reaction medium of controlled density to give specific cyclic or polymeric products**

Patent Assignee: STUDIENGESELLSCHAFT KOHLE MBH (STUD )

Inventor: FUERSTNER A; KOCH D; LANGEMANN K; LEITNER W; SIX C

Number of Countries: 021 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
-----------	------	------	-------------	------	------	----------	------

WO 9847891 A1 19981029 WO 98EP1977 A 19980404 C07D-321/00 199849 B  
DE 19720798 A1 19981119 DE 1020798 A 19970516 C07B-037/10 199901

Priority Applications (No Type Date): DE 1020798 A 19970516; DE 1016231 A  
19970418

Patent Details:

Patent Kind Lan Pg Filing Notes Application Patent

WO 9847891 A1 G 34

Designated States (National): CA JP US

Designated States (Regional): AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU  
MC NL PT SE

Abstract (Basic): WO 9847891 A

Preparation of cyclic products (I) involves selective olefin metathesis of bi- or polyfunctional substrates (II), containing two or more functional groups in the form of optionally substituted alkene or alkyne units, in presence of a homogeneous or heterogeneous metathesis catalyst (III), in a reaction medium consisting of compressed carbon dioxide (CO<sub>2</sub>).

USE - Cyclic (I) are especially macrocyclic esters, ethers, amines and ketones useful as perfumes or their precursors, e.g. musk perfumes or compounds which can be hydrogenated in an integrated process to give further musk perfumes. Other specific products are the antitumour agent epothilone and its analogues. More generally carbocyclic or heterocyclic (I) may include e.g. natural or synthetic active agents, perfumes, aromas, pheromones, pharmaceuticals and crown ethers. Polymeric (I) include e.g. unsaturated polymeric hydrocarbons, polyesters, polyamides, polycarbonates and polyurethanes, useful e.g. as thermoplastics, elastomers, fillers, sealants or adsorbents, in the preparation of optical components or as vulcanisation additives.

ADVANTAGE - Variation of the density of the reaction medium allows (I) to be prepared with high selectivity. Compressed CO<sub>2</sub> is a non-toxic, non-flammable, inexpensive, reusable and environmentally friendly reaction medium. The process can be applied to substrates (II) containing substituents which are not compatible with metathesis in conventional solvents. Work-up, recovery of (I) and recycling of (III) are facilitated.

Dwg.0/5

Title Terms: PREPARATION; CYCLIC; POLYMERISE; COMPOUND; SELECT; OLEFIN; METATHESIS; POLY; UNSATURATED; SUBSTRATE; COMPRESS; CARBON; DI; OXIDE; REACT; MEDIUM; CONTROL; DENSITY; SPECIFIC; CYCLIC; POLYMERISE; PRODUCT

Derwent Class: A12; A28; B03; C02; D23; E13; E19

International Patent Class (Main): C07B-037/10; C07D-321/00

International Patent Class (Additional): C07C-035/50; C07C-045/67;

C07C-049/607; C07D-207/20; C07D-267/00; C07D-307/28; C07D-313/00; C07D-315/00; C08G-061/08

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): A02-A06; A04-A03; A04-B01; A10-B; B04-C03; C04-C03; B07-A03; C07-A03; B10-F02; C10-F02; D10-A05C; E07-A03; E07-A04; E07-D; E10-F02A1; N02; N03; N05

Chemical Fragment Codes (M2):

\*01\* A382 A542 A674 A675 A960 A970 C710 M411 M730 M903 Q110 Q120 Q130  
Q140 Q254 Q261 Q421

\*02\* F012 F130 J5 J521 L9 L942 M280 M320 M413 M510 M521 M530 M540 M720  
M903 M904 N104 N111 N441 N480 N512 N513 N520 N521 Q110 Q120 Q130  
Q140 Q254 Q261 Q262 9849-DZI01-K 9849-DZI01-P 00561